

糖尿病の創傷治癒に関する実験的研究

第4篇 総括：前3篇の考按並びに結語

青 木 高 志

札幌医科大学外科学教室 (指導 橋場教授・大野教授)

Experimental Studies on Wound-Healing of the Alloxan Diabetes

IV. Summary, Discussion and Conclusions

By

TAKASHI AOKI

Department of Surgery, Sapporo University of Medicine

(Directed by Prof. T. HASHIBA & K. OHNO)

前報において、Alloxan 糖尿病における創傷治癒に及ぼす栄養状態並びにホルモンの影響についての実験的研究を報告したが本報においてはこれ等の実験事実を総括すると共に糖尿病における物質代謝異常と、創傷治癒過程の相関性について若干の文献的考察を加えて著者の得たる実験事実を検討することとする。なおこれに先立つて生体内における糖の利用過程並びに糖尿病における物質代謝異常についての現在の知見の概略を論述ししかる後本論に入ることとする。

1. 生体内における糖の利用は直接 Insulin 脳下垂体生長ホルモン、及び副腎皮質ホルモンにより調節されている。即ち Insulin は組織における糖の利用を促進し、また肝におけるアミノ酸よりの糖原新生を抑制する作用を有し、これに対して生長ホルモンは組織における糖の利用を抑制し、また副腎皮質ホルモンは肝におけるアミノ酸よりの糖原新生を促進する作用により Insulin に拮抗している。しかして後二者は直接或いは間接に脳下垂体を介して、Hypothalamus 並びに交感神経系により支配せられており生体はこれ等の3ホルモンの拮抗作用により糖の利用を適宜に調節しているのである。

さて生体内の糖の利用は如何にして行われているか。一般の組織は通常一定量の糖原を含有しているが、これは組織における糖原の分解が血液よりの糖の供給と平衡を保っていることを示すもの

である。血糖は肝糖原より由來するものであり、肝糖原は食物中の糖より補給され、しからずばアミノ酸より新生されている。食物攝取に際して糖が組織において分解される糖原を補給する量よりもより過剰に攝取された場合には或程度肝糖原として蓄えられるが更に過剰の部分は脂肪酸に変えられ脂肪組織中に蓄えられる。これに反して食物として糖が供給されていない場合には肝におけるアミノ酸よりの糖原新生によりその消耗を補うのである。

組織における糖原の分解の主体をなすのは無酸素的には焦性ブドウ酸を経て乳酸の形成である。

この過程の第1に重要な意義は無酸素的に高エネルギー磷酸化合物 (Adenosinetriphosphate) が合成され得ることである (註 生体内において無酸素的に高エネルギー磷酸化合物を興える反応は前記せる解糖過程以外には見出されていない)。また焦性ブドウ酸を経て還元的炭酸固定によるリンゴ酸の形成が同様に無酸素的に起こり得る。この反応は焦性ブドウ酸とアスパラギン酸或いはグルタミン酸との間に行われるアミノ基轉移反応と共に脂肪酸の燃焼に際して必要なデカルボン酸 (オクザロ醋酸) を供給する反応として注目される。

酸素の存在下においては焦性ブドウ酸は脱炭酸並びに脱水素により醋酸に導かれ、更に醋酸はオ

クザロ醋酸と縮合して枸橼酸となり Krebs のサイクルを経過して燃焼される(第3篇考按参照)。この際多量の高エネルギー燐化合物が合成され、これが種々の原形質機能を果すべきエネルギー供與体として働くこととなる。しかし乍ら攝取された糖の燃焼は組織において直接燃焼されるよりも、むしろ肝において脂肪酸に導かれた後おこることが同位元素を使用せる実験において示されている。従つて組織に糖原が一定量存在する所以は單にエネルギー源として燃焼するためのみではなくして前述せる如く乳酸形成による生体内において唯一の無酸素的高エネルギー燐化合物の形成並びに脂肪酸の燃焼に必要なデカルボン酸を供給しうる事にあると考えられる。

なお脂肪酸の燃焼は組織において直接 β -酸化により醋酸を経て行われるのみならず一部は肝においてアセトン体に導かれ、血行を介して組織に運ばれ、醋酸を経て Krebs のサイクルを介して燃焼されている。従つてアセトン体は異常生産物ではなく、正常体においても脂肪酸燃焼過程の一翼を担っているのである。

2. 糖尿病動物における物質代謝

Alloxan 糖尿病は Langerhans 島の β -細胞の壊死により Insulin の形成並びに分泌が停止された結果として起れる典型的な倅性糖尿病である。Insulin の欠乏のために組織における糖の利用は低下し、また肝におけるアミノ酸よりの糖原新生は昂進される。即ち糖原より焦性ブドウ酸或いは醋酸への過程が抑制されるために肝における糖より脂肪酸の形成また組織における乳酸形成が低下し、結果として攝取せる糖は血液中に集積し殆どすべて尿中に排泄されることとなる。

かかる条件において生体はエネルギーを専ら脂肪酸の燃焼に依存しなければならない。かくして肝におけるアセトン体の形成も極めて活潑となるが、組織におけるアセトン体並びに脂肪酸の燃焼が順調に行われている限り顕著なアセトン尿を起すことはない。このアセトン体並びに脂肪酸の燃焼には前述せる如くデカルボン酸を必要とするが、このデカルボン酸は糖の利用低下のために専ら糖形成アミノ酸、特にグルタミン酸、アスパラギン

酸及びアラニンの酸化的脱アミノ化により供給されねばならぬ。かくして糖尿病動物においては若干の蛋白質代謝の昂進を示すこととなる。蛋白質の攝取が不充分である場合には、かかる動物は休蛋白を消耗してデカルボン酸を供給することとなるがかかる状態が継続する場合には遂にはデカルボン酸の供給が不充分となり、アセトン体並びに脂肪酸の燃焼は不活潑となりアセトン尿が顕著となり更にこの状態が継続せられるならば死の轉歸をとるに至るであろう。

要するに糖尿病動物は正常動物に比してより多量の脂肪並びに蛋白質の攝取を必要とする。糖尿病動物においてもそのカロリー要求量に適應すべく充分な脂肪と窒素平衡を維持するべく充分な蛋白質を攝取するならば健康を維持し得る可能性が存する。ただしかかる場合においても無酸素的高エネルギー燐化合物の形成は不能であるが故に急激な筋肉活動の如き突発的に多量の高エネルギー燐化合物を消耗する条件には適應し難いことは避け得られないであろう。

3. 糖尿病における創傷治癒について

創傷治癒が組織の新生を含み、従つて核及び原形質の主体をなす核酸及び蛋白質の合成を必要とする機轉であり、当然これ等の物質の素材たるべき各種のアミノ酸の補給如何が治癒機轉に影響を有することが推測せられる。

全身的に蛋白質の消耗を來たすが如き條件はすべて創傷治癒を遅延せしめるであろう。生体内の物質代謝は各種のホルモンにより調節せられており、特に生長ホルモンは蛋白質の合成、従つて体内に窒素の蓄積を促し、これに対して副腎皮質ホルモンはアミノ酸の分解を促進するが故にこれ等のホルモンが創傷治癒に密接な関連性を有することも予測せられるところである。糖尿病患者が屢々創傷治癒の遅延を示す事実は本質的に Insulin 欠乏によりその拮抗ホルモンなる生長ホルモン並びに副腎皮質ホルモンの比較的過剰に基づくものであり、従つてそれにより結果せる物質代謝異常即ち糖の利用低下並びに蛋白質代謝の昂進によるものである。即ち糖尿病動物は通常の食餌ではカロリー不足並びに蛋白質の比較的欠乏の状態にあ

るが故に、これ等の不足を充分食餌により補給するならば創傷治癒の遅延を阻止する事が可能ではあるまいか。かくして著者は Alloxan 糖尿病動物において、まず第 1 篇において対照動物の食餌に、糖に相当するカロリーの脂肪を添加した場合、また第 2 篇においては低並びに高蛋白食及び各種アミノ酸添加の場合の創傷治癒経過を追求し、更に第 3 篇においては Insulin 以外の各種ホルモンの及ぼす影響を観察した。

1) 標準食実験 (カロリーを充分補給した場合—第 1 篇参照)

Alloxan 糖尿病動物は糖をカロリー源として利用し得ないので、まず対照動物の食餌に更にその中に含まれる糖に相当するカロリーの脂肪を添加して創傷治癒経過を追求した。かかる条件においては Alloxan 動物は対照動物に比して軽度の創傷治癒の遅延並びに窒素平衡の負になり易い傾向を示した。

なお顕著なる負の窒素平衡を示した数例は創傷後数日にして死の轉機をとり治癒経過を観察し得なかつた。

2) 低蛋白食実験 (第 2 篇参照)

蛋白質を全然包含せず専らカロリー源として脂肪のみを與えた脂肪食実験においては窒素平衡は極度なる負の状態を継続し遂に高度のアセトン尿を示して死に至つた。尿中糖の排泄は殆ど変化がなかつた。かくして創傷治癒経過を観察し得なかつた。しかし Alloxan 動物が窒素の節約作用を全く有しない事が注目された。この事実はアミノ酸よりの糖原形成の昂進によるものと従来考えられていたが、また糖の利用低下のために脂肪の燃焼に必要なデカルボン酸を専らアミノ酸より求めねばならぬこと、しかして糖より導かれる種々のケト酸の形成不能のためにアミノ基轉移反應による種々の可欠アミノ酸の有効なる利用が停止されていることもまた主なる因子として考慮されねばならぬであろう。かかる見地より更にグルタミン酸並びにチスチンを含む脂肪食を與えたが前回と同様に初めは窒素平衡は高度の負の状態となつたが、漸次やや恢復の傾向を示した。また尿中糖の排泄は軽減した。添加アミノ酸特にグルタミン酸がデカルボン酸供給源として蛋白質の消耗を或程度抑制し得ることを示すものと考えられる。受傷後再び窒素平衡は負の傾向を継続し、脂肪食後 8 日目にアセトン体が尿中に検出されるに至つた。アセトン尿の出現は組織におけるアセトン体燃焼能力の低下を意味するものであり、それはデカルボン酸の欠乏によるもの、従つて体蛋白質の極度の消耗状態を暗示するものと考えられる。かくして前回の経験を省みて直ちに標準食 10 g を添加投與した。窒素平衡は一時的に正となりアセトン尿は消失したので爾後添加量

を逐次減少せしめ 3 g 投與を継続することとした。窒素平衡は再び負の状態を続けたが 2 週間後に平衡に戻つた。創傷治癒はほぼ Alloxan 動物に匹敵し得る経過を示したことは投與アミノ酸が一定の効果を有していることを意味するものである。

3) 高蛋白食実験

Casein を主体とする高蛋白食により Alloxan 動物は窒素平衡を維持し、体重を増加しうると共にまた創傷治癒の経過も正常動物のそれに比肩しうる結果を得た。即ち Alloxan 動物は蛋白質を経済的に利用する能力を欠いているが、カロリー源として充分量の脂肪と過剰の蛋白質投與により正常動物に近い健康状態を維持し得た。これに反して Gelatin を主体とする食餌においては窒素平衡は維持せられたが、創傷治癒経過は最低位を示した。これは蛋白質を構成するアミノ酸の質が重要な意義を有することを示すものである。

4) Methionine 添加

標準食に Methionine を添加せる実験においては窒素平衡、尿中糖の排泄等は標準食実験と大差がなかつたが創傷治癒経過は遙かに良好なる結果を示した。Methionine が創傷治癒を促進することは既に正常動物の実験により示されているが、このアミノ酸が組織新生に際しての蛋白質合成において特定の役割を演じていることが暗示される。

5) 脳下垂体前葉ホルモン投與実験

Alloxan 動物に前葉ホルモンの投與は尿中糖の排泄には著しい変化を示さなかつたが、窒素平衡は初め動搖しつつ漸次負の傾向が強度となつた。

創傷治癒経過もこれに平行して後期において不良となり、対照 Alloxan 動物よりもやや遅延する結果を示した。

6) Thiourasil 投與実験

尿中糖の排泄は 1 例においては減少、1 例においては変化がなかつたが窒素平衡は何れもやや負の傾向を継続した。体重もこれに平行して若干の減少を示した。しかし創傷治癒経過は対照 Alloxan 動物に比してやや良好であつた。

7) 副腎摘出実験

尿中糖の排泄は副腎摘出により著明な減少を示すと共に、窒素平衡も次第に良好なる状態を継続し、窒素蓄積の傾向を示すと共に体重も次第に増加した。創傷治癒経過も対照 Alloxan 動物に比して遙かに良好であつた。

脳下垂体或は副腎摘出が糖尿病の症状を輕快せしめることは既に Long 等により指摘されたところであるが、著者の実験においても同様の事實が認められ、創傷治癒もまた正常動物に近い経過をとれることは眞に興味深い所見と考えられる。

4. 結 論

1) 標準食において Alloxan 糖尿病動物の創傷治癒経過は正常動物のそれに比して約 20% の遷延を示した (但し前者には糖の利用不能によるカロリー不足を脂肪の添加により補充す)。

2) Alloxan 動物は蛋白質を経済的に利用する能力を欠く。従つて正常動物よりもより大量の蛋白質攝取により初めて窒素平衡を維持し得る。

3) 高 Casein 食により Alloxan 動物は正常動物に比肩し得る良好な創傷治癒経過を示した。

4) 高 Gelatin 食は窒素平衡を維持し得るも創傷治癒を促進し得なかつた。蛋白質中の或る特定

のアミノ酸が創傷治癒機轉に重要な意義を有することを暗示した。

5) Methionine が Alloxan 糖尿病動物の創傷治癒を促進することが示された。

6) 副腎剔除は Alloxan 動物の糖尿病を軽快せしめると共に創傷治癒を良好ならしめることが示された。

7) 脳下垂体前葉ホルモンの投與は Alloxan 動物の症状を悪化せしめると共に創傷治癒を遅延せしめた。

8) Thiourasil 投與はやや症状を軽快ならしめ、副腎剔除にはやや劣るが創傷治癒を促進した。

Summary

1. Wound-healing in alloxan diabetic animals was delayed approximately 20% as compared with control animals.

2. As alloxan diabetic animals are unable to utilize proteins economically a higher amount of proteins had to be administered to maintain nitrogen balance.

3. Wound-healing were improved when alloxan diabetic animals were submitted to a high casein diet.

4. Though a high gelatin diet stabilizes, the nitrogen balance, it does not improve wound-healing.

5. Methionine remarkably improves wound-healing in alloxan diabetic animals.

6. Adrenalectomy improves the diabetic state and improves wound-healing in diabetic animals.

7. Pituitary hormones aggravate the diabetic state and delay wound-healing in diabetic animals.

8. Thiouracil slightly improves the diabetic state and accelerates wound-healing in alloxan diabetic animals.